Die Wertigkeit des zytomorphologischen Knochenmarkbefundes für die Diagnose des diffusen Plasmozytoms

Brigitte Feltens

1978

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0043

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A, der Medizinischen Einrichtungen der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. W. Schneider

Die Wertigkeit des zytomorphologischen Knochenmarkbefundes für die Diagnose des diffusen Plasmozytoms

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von Brigitte Feltens

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. H. Reinauer

Referent

gez.: Prof. Dr. W. Pöttgen

Koreferent

gez.: Prof. Dr. H. Brüster

Inhalt

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Symptomatik des Plasmozytoms	1
2.1.	Laboratoriumstechnische Zeichen	1
2.2.	Röntgenbefunde	2
2.3.	Der Ca-Phosphatstoffwechsel und die Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit	2
2.4.	Eiweißbefunde im Serum und im Urin	3
2.5.	Die Plasmozyten als Bildner der Immunglobuline	6
3.	Problemstellung	7
4.	Methodik	8
4.1.	Die Festlegung der auszuwertenden Stelle im Sternalmarkausstrich	8
4.2.	Die quantitative Erfassung der Plasmozyten in normalen und pathologischen Sternalmarkausstrichen	9
4.3.	Die qualitative Beurteilung der Plasmozyten des Untersuchungsgutes	9
4.4.	Aussage und Fehlerquellen	1o
5.	Kasuistik	1o
5.1.	Auswahl der Patienten	1o
5.2.	Laboratoriumstechnische Befunde	11
6.	Ergebnisse	13
6.1.	Die quantitative Auswertung eines Normalkollektivs	13
6.2.	Die quantitative und qualitative Knochenmark-charakteristik des Untersuchungsgutes	14

Seite

7.	Diskussion	18
7.1.	Morphologie und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	18
7.2.	Morphologie und Röntgenbefunde	19
7.3.	Morphologie und Eiweißbefunde	21
8.	Zusammenfassung	25
9.	Schlußfolgerung	25
1o.	Literaturverzeichnis	26

1. Einleitung

Das Plasmozytom ist eine neoplastische Erkrankung des Knochenmarks, die durch eine diffuse Wucherung atypischer Plasmozyten gekennzeichnet ist.

Die Häufigkeit dieses Leidens beträgt o,39 % aller Sektionen bei Menschen, die bei ihrem Tode älter als 3o Jahre sind. (Güthert 1961) Eine absolute Steigerung der Plasmozytomhäufigkeit ist zu beobachten. (Gessner 1959)

Betroffen sind vorwiegend Menschen über 5o Jahre, wobei die Männer anteilmäßig überwiegen. (Wintrobe 1974) Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt durchschnittlich zwei bis dreieinhalb Jahre. (Nordenson 1966)

2. Symptomatik des Plasmozytoms

2.1. Laboratoriumstechnische Zeichen

Zur Sicherung der Diagnose eines diffusen Plasmozytoms werden folgende Kriterien gefordert:

1.) Osteolytische Herde im Skelett
2.) Monoklonale Gammopathie im Serum und/oder im Urin
3.) Plasmazellvermehrung und Plasmazellatypien im Knochenmark

Diese Kriterien können auch alleine stehend für die Diagnose beweisend sein, wenn differentialdiagnostisch andere Ursachen mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

2.2. Röntgenbefunde

Knochenveränderungen sind röntgenologisch umso weniger nachweisbar je kürzer die Krankheitsdauer ist. Typische Schrotschußläsionen im Schädel sind nur in 13 % der Fälle positiv. (Heiser 1952) Pathologische Frakturen oder eine diffuse Osteoporose bereiten im Röntgenbild differentialdiagnostische Schwierigkeiten, die nur durch weitere Untersuchungen eindeutig zu klären sind. In mehr als 1o % der Fälle kann röntgenologisch kein Anhaltspunkt für ein Plasmozytom gefunden werden. Diese klinisch und laborchemisch gesicherten diffusen Plasmozytome bieten bei der Röntgenuntersuchung einen völlig unauffälligen Befund. (Heiser 1952)

2.3. Der Ca-Phosphatstoffwechsel und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die mehrfach beschriebenen begleitenden Kalzium- und Phosphatstoffwechselstörungen stellen kein sicheres diagnostisches Hilfsmittel bei der Diagnose dar. (Kindler 1973/ Schmuziger 1962)

Die Feststellung einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit kann jedoch hinweisend sein auf ein Plasmozytom oder einen M. Waldenström. Nach einer Sammelstatistik zeigen 93 % dieser Fälle einen Einstundenwert von mehr als 5o mm n.W.. (Begemann 1969) Kindler gibt für das Plasmozytom und den M. Waldenström den Mittelwert des Einstundenwertes mit 75 ± 44 mm n.W. an. Mittelwerte in der ersten Stunde von 15 ± 13 mm n.W. sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen ein Plasmozytom, wenn alle übrigen Untersuchungsbefunde negativ verlaufen. (Kindler 1973)

2.4. Eiweißbefunde im Serum und im Urin

Ein erhöhtes Gesamteiweiß gibt oft den ersten Hinweis, nach einer monoklonalen Gammopathie zu fahnden. In 2/3 der Plasmozytomfälle ist mit einem Anstieg über die Normgrenze zu rechnen. (Zimmermann 1969) In einer anderen Untersuchung wird ein erhöhtes Gesamteiweiß mit 84,4 % der ausgewerteten Fälle angegeben. (Fresen 1966) Als Beweis für ein bestehendes Plasmozytom kann ein vermehrtes Serumeiweiß jedoch nicht angesehen werden.

Die im Serum elektrophoretisch vermehrt nachweisbaren Proteine zeigen sich in der Abbildung als homologe, schlanke Gradienten meist im Gamma- oder Betabereich, seltener in der Alphafraktion. In der Immunelektrophorese lassen sie sich qualitativ bestimmen als Eiweißkörper mit einer bestimmten Antigenität physiologischer Immunglobuline.

Der schmale elektrophoretisch nachgewiesene M-Gradient (Riva 1957) ist demnach Ausdruck einer monoklonalen Hyperglobulinämie. (Waldenström 1964) Man bezeichnet deshalb die Paraproteinämien heute als monoklonale Gammopathien. (Waldenström 1962) Die Bezeichnung "Paraproteinaemie" ist aber weiterhin gebräuchlich.

Ihr Nachweis galt lange als sicherer Beweis für das Vorliegen eines Plasmozytoms.

Eine systematische Anwendung immunelektrophoretischer Serumproteinanalysen bei klinisch oder eiweißchemisch ungeklärten Befunden ergab jedoch, daß eine monoklonale Gammopathie für das Plasmozytom oder den M. Waldenström allein nicht pathognomonisch ist. Paraproteine

im Serum fanden sich bei klinisch unauffälligen Personen und bei anderen Erkrankungen. (Axelsson 1966/1968, Hällen 1966, Isobe 1971)

Diese Paraproteinämien ohne begleitende Veränderungen im Knochenmark, d.h. ohne eine auffällige Vermehrung lymphoretikulärer Zellen, werden als rudimentär bezeichnet (Märki 1965) oder als benigne essentielle Gammopathien eingeordnet. (Hällen 1966)

Die Vergesellschaftung einer Paraproteinämie mit Hämoblastosen, Tumoren unterschiedlicher Lokalisation und Histomorphologie, mit Hepatopathien oder Infektionen wird als fakultative monoklonale Gammopathie bezeichnet. (Kindler 1972) Zu den obligaten Formen rechnet man das diffuse Plasmozytom, den M. Waldenström, das mikromolekulare Plasmozytom und die Franklin disease. Alle übrigen Paraproteinämien sind idiopathischer Natur. (Kindler 1973) Die Häufigkeit idiopathischer Paraproteinämien wird in einer Untersuchung mit 239 von 8o6 Klinikfällen angegeben. (Isobe 1971)

Riva bezeichnete die fakultative und die idiopathische Verlaufsform als Begleitparaproteinämie. (Riva 1964) Alle drei genannten Formen werden an anderer Stelle zur sogenannten Plasmazelldyskrasie zusammengefaßt. (Osserman 1964)
Die Paraproteinämien sind Ausdruck einer mehr oder weniger starken Vermehrung eines Immunglobuline produzierenden Zellklonus, der Produktion eines homogenen monoklonalen Immunglobulins bei nicht obligat verminderter Produktion normaler Immunglobuline. (Isobe 1971) Bei einer Reihenuntersuchung in Schweden in einem unausgewählten Bevölkerungs-

kollektiv mit einem Mindestalter von 25 Jahren zeigte sich bei 64 von 6995 Personen ein M-Gradient. Lediglich bei einem dieser 64 Fälle konnte ein diffuses Plasmozytom verifiziert werden. Es zeigte sich, daß bei den über 8ojährigen in 5,7 % der Fälle ein M-Gradient zu erwarten ist. Ganz allgemein sind M-Gradienten in breiten Felduntersuchungen bis zu 4o mal häufiger nachzuweisen als manifeste diffuse Plasmozytome. (Axelsson 1966/68, Hällen 1966) Der Nachweis einer Paraproteinämie ist demnach nicht beweisend für ein Plasmozytom. Bei quantitativen Bestimmungen der Paraproteine deutet aber eine Gesamtmenge von mehr als 2 g % auf eine obligate Form hin. Weniger als 2 g % schließt ein Plasmozytom jedoch nicht aus. (Hällen 1966, Kindler 1973) Steigt die Gesamtmenge der Paraproteine innerhalb von 18 Monaten nach Symptombeginn um o,5 % bei gleichzeitiger Verminderung der nicht zur Paraproteinklasse gehörenden Immunglobuline, so ist das Vorliegen eines Plasmozytoms wahrscheinlich. (Kindler 1973)

In Zweifelsfällen kann eine zusätzlich bestehende Bence Jones Proteinurie die Diagnose erhärten. Bei 38 % seiner Myelompatienten wies Kubota eine Bence Jones Proteinurie nach. (Kubota 1956)

Sie kann auch bei Skelettmetastasen anderer maligner Tumoren gefunden werden. Liegt die ausgeschiedene Menge über 6o mg/l, so ist die Diagnose einer obligaten Paraproteinämie wahrscheinlich. Ein geringerer Wert spricht jedoch nicht gegen ein Plasmozytom. (Dammacco 1968)

Die oben diskutierten klinischen und laborchemischen Zeichen, die für die Diagnose eines diffusen Plasmozytoms gefordert werden, können für sich alleine oder zusammen ein Plasmo-

zytom wahrscheinlich machen und es unter Umständen auch beweisen. In der Literatur sind jedoch Fälle bekannt, in denen alle diese genannten diagnostischen Hinweise fehlen. Das diffuse Plasmozytom wurde nur mittels der Morphologie erkannt und anschließend oftmals auch autoptisch bestätigt. (Forssmann 1967, Arend 1974, Gach 1971, Löffler 1967, Michot 1968, Weicker 1965) Diese Plasmozytomfälle machen 3 bis 29,5 % aller Plasmozytome aus, wobei der hohe Prozentsatz von 29,5 durch die Anwendung der Immunelektrophorese und der Urinelektrophorese heute überholt sein dürfte. (Löffler 1967)

2.5. Die Plasmozyten als Bildner der Immunglobuline

Die histologische Beurteilung der vom retikulohistiozytären Zellsystem oder von den Lymphozyten direkt abstammenden Plasmozyten im Knochenmark kann für die Diagnose eines Plasmozytoms von ausschlaggebender Bedeutung sein. (Drewinko 1973, Snapper 1971) Sie sind als immunkompetente Zellen die Bildnerinnen der Paraproteine.

Paraproteine entsprechen normalem Immunglobulin in jeder Hinsicht und stellen im Individuum eine vollkommen einheitliche Molekülspezies dar. (Wetter 1973)

Den Beweis liefert die immunfluoreszenzoptische Untersuchung der Immunglobulin produzierenden Zellen im Knochenmark, vornehmlich der Plasmozyten. Bei Behandlung der Knochenmarkausstriche mit fluorochromkonjugierten Antiseren gegen die Immunglobulinklassen Ig-G, Ig-A, Ig-M sowie gegen die Typen Kappa und Lambda zeigt sich bei Personen ohne manifeste immunologische Störung eine nor-

male Verteilung der verschiedenen Immunglobulinklassen. Bei Patienten mit nachgewiesener Paraproteinämie überwiegen die Zellen einer Immunglobulinklasse und eines Immunglobulintyps. Diese so identifizierten monoklonalen Zellen betragen zwischen 9o und 1oo % aller Immunglobulin produzierenden Zellen. Maligne und benigne Paraproteinämien lassen sich jedoch mit dieser Methode folgerichtig nicht unterscheiden. (Morell 1974)

Auch in Paraffin eingebettete histologische Präparate, die mit durch Peroxydase gekennzeichneten Antikörpern gegen Ig-G, Ig-A, Ig-M und Kappa und Lambda gefärbt wurden, zeigten bei Plasmozytomträgern in jedem Fall nur einen einzigen Plasmazelltyp.

In den entzündlichen Randgebieten dieser Gewebsschnitte zeigte sich hingegen eine normale Verteilung aller Plasmazelltypen. (Taylor 1974)

Da der Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins für das Plasmozytom allein nicht beweisend ist, muß bei der Diagnose Plasmozytom nach morphologischen Zeichen der Zellmalignität gesucht werden.

3. Problemstellung

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Zytomorphologie des Knochenmarks zur Diagnose eines diffusen Plasmozytoms führt neben röntgenologischen und laborchemischen Daten, wenn eine quantitative Auswertung der Ausstriche vorgenommen wird unter gleichzeitiger Berücksichtigung der morphologischen Kriterien der Plasmozyten, die für die

Diagnose eines Plasmozytoms gefordert werden müssen. Im anschließenden Vergleich der Befunde wurde die diagnostische Wertigkeit der Zytomorphologie gegenüber den genannten Untersuchungsmethoden ermittelt.

4. Methodik

Es wurden 59 Sternalmarkausstriche ausgewertet ohne vorherige Kenntnis der dazugehörigen klinischen Daten. Die zytomorphologischen Befunde sollten unvoreingenommen erhoben werden. Als Kontrolle für die quantitative Aussage wurden 25 Sternalpunktate bewertet, die von hämatologisch gesunden Personen stammten.

4.1. Die Festlegung der auszuwertenden Stelle im Sternalmarkausstrich

Bei der Kennzeichnung der auszuwertenden Stelle der Ausstriche wurde auf folgendes geachtet: Es durfte keine Überfärbung vorliegen, die das Erkennen von Nukleolen erschweren konnte. Der Anteil zerstörter Zellen sollte gering sein. Die Erythrozyten mußten rasenartig nebeneinander liegen und normal geformt sein wie auch die übrigen Markelemente. Nackte Zellkerne wurden nicht zugeordnet. In der Übersichtsvergrößerung wurde der Zellreichtum des Präparates bewertet und nach Myelomzellen gefahndet. Die Zählung und die Beschreibung der Morphe fanden bei 1ooofacher Vergrößerung statt.

4.2. Die quantitative Erfassung der Plasmozyten in normalen und pathologischen Sternalmarkausstrichen

In den nach May-Grünewald gefärbten Ausstrichen wurde auf 1ooo Zellen der Myelopoese mit ihren Reifestufen die Anzahl der Plasmozyten bestimmt. Bei zellarmen Präparaten wurde das Verhältnis der Plasmozyten zu 75o gezählten Zellen bestimmt. Bei starkem Vorherrschen der Plasmozyten im Präparat wurden 5oo Plasmozyten ausgezählt und anteilig die myeloischen und monozytären Elemente erfaßt.

Diese Art der Untersuchung galt auch für 25 normale Sternalmarkausstriche. Gleichfalls wurden die Lymphozyten zahlenmäßig erfaßt.

4.3. Die qualitative Beurteilung der Plasmozyten des Untersuchungsgutes

In 59 Sternalmarkausstrichen wurden die Plasmozyten auf sieben morphologische Kriterien hin untersucht. (Siehe Tabelle I) Die Klassifizierung der einzelnen Eigenschaften erfolgte in Dreierstufen. Es wurden die Zellgröße, die Kernplasmarelation, die Zellpolymorphie, die Kernatypie, die Vielkernigkeit, die Vakuolosierung und die Eosinophilie des Zytoplasmas bewertet. Die Stufe I in allen Eigenschaften beschreibt ein im Hinblick auf die Zytomorphologie der Plasmozyten normales Sternalmark. Stufe III der Kernplasmarelation beinhaltet die typischen, 13 bis 3o μm großen Myelomzellen. Das Zytoplasma der Myelomzellen ist basophil, blau bis hellblau. Der Kern enthält oftmals bis zu zwei Nukleolen. (Wintrobe 1974) Nukleolen werden bei normalen, ausgereiften Plasmazellen nicht gefunden. (Snapper 1971) In die Bewer-

	Zellgröße	Kernplasma-relation	Zellpolymorphie	Kernpolymorphie (Kernatypie)	Vielkernige	Vakuolen im Plasma	Eosinophilie des Zytoplasma
	Plasmozyten vorwiegend:	Plasmaanteil:	Zellgröße:	Kerne:			
I	klein	nicht vermehrt	einheitlich	normalgroß, keine Größenschwankung, keine Nukleolen	keine	normal	fehlt
II	mittelgroß	vermehrt	leichte Anisozytose	leichte Anisometrie, wenige mit Nukleolen	leicht vermehrt	leicht vermehrt	wenige Zellen
III	groß	stark vermehrt (Myelomzellen)	starke Anisozytose	starke Anisometrie, in vielen Zellen 1 - 2 Nukleolen	stark vermehrt	stark vermehrt bei sehr vielen Zellen	viele Zellen mit starker Azidophilie (Flammenzellen)

Tab. I Die 7 zytomorphologischen Eigenschaften der Plasmozyten

tung der Kernatypie ging deshalb der Gehalt der Kerne an Nukleolen mit ein. Die Zell größe wurde mit den gleichzeitig vorhandenen normal geformten Erythrozyten verglichen.

Die Stufe III bei der Eosinophilie des Zytoplasmas mehrerer Plasmozyten beschreibt die sogenannten Flammenzellen. (Undritz 1972)

4.4. Aussage und Fehlerquellen

Die quantitative Auswertung der Plasmozyten unter Einbeziehung der segmentkernigen Leukozyten zur Relativierung ist direkt abhängig von der Qualität der Knochenmarkausstriche. Bei größerer Blutbeimengung im Markausstrich verschiebt sich der Prozentsatz der Plasmozyten in niedrigere Bereiche. Handelt es sich um ein zellarmes Mark, so kann der prozentuale Anteil der Plasmozyten steigen. Ein gutes Beispiel dafür ist die Agranulozytose. (Snapper 1971)

Die Diagnose eines beginnenden Myelomprozesses, der anfangs fokalisiert ist und durch eine Punktion verfehlt werden kann, ist fast unmöglich. (Canale 1974, Brücher 1966) Bei später einsetzender diffuser Durchsetzung des Markes wird die Diagnose quantitativ und qualitativ leichter. (Snapper 1971)

5. Kasuistik

5.1. Auswahl der Patienten

Zur zytomorphologischen Auswertung gelangten 59 Sternalpunktate. Sie stammten von einem unausgewählten Krankengut der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf

und Einsendungen aus Krankenhäusern oder Kliniken der Universität Düsseldorf aus den Jahren 1966 bis 1971. Die Sternalpunktionen wurden größtenteils zum Ausschluß eines Plasmozytoms durchgeführt. Da bei 25 dieser Fälle keine oder nur sehr unvollständige Unterlagen herbeizuziehen waren, konnten für die Auswertung nur 34 Fälle berücksichtigt werden; darunter waren 13 Frauen, die jüngste 39 und die älteste 75 Jahre alt. Das Lebensalter der 21 Männer lag zwischen 22 und 83 Jahren.

5.2. Laboratoriumstechnische Befunde

In der Tabelle II sind die 34 auswertbaren Fälle in chronologischer Reihenfolge aufgeführt. Neben den Initialen werden das Alter, das Geschlecht, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, das Vorliegen eines M-Gradienten, das Gesamteiweiß mit der Angabe normal (n), erhöht (↑) oder erniedrigt (↓), die immunelektrophoretische Aussage und die Röntgenbefunde berücksichtigt. Am Schluß steht jeweils die klinische Diagnose des Falles, so wie sie aus den Gesamtunterlagen hervorgeht.

Das Geschlechtsverhältnis beim diffusen Plasmozytom lautete Männer : Frauen, wie 8 : 8.

In dem Krankengut fanden sich 16 Plasmozytome, davon zwei ohne Paraproteinämie. (Fall 4, 32) Bei drei weiteren ist keine immunelektrophoretische Untersuchung erfolgt. (Fall 6, 16, 3o) Acht Plasmozytome gehörten zum Ig-G Typ und drei zum Ig-A Typ. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit von 14 Patienten lag mit dem Einstundenwert deutlich über 5o mm n.W.. Ein Wert lag mit 26 mm n.W. darunter, und eine weitere Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei einem Plasmozytom ohne Paraproteinämie wies einen Normalwert von 5/9 mm n.W.

Fall lfd. Nr.	Initialen	Alter	Geschlecht	Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit	M-Gradient	Gesamteiweiß ← normal erhöht erniedr. →	Immunelektrophoresebefund vereinbar mit	Röntgen-Osteolysen: Schädel	Wirbelsäule	übriges Skelettsystem	Klinische Diagnose
1	D.A.	77	m	33/5o	pos.	n	Ig-G Paraproteine	-	-	-	dekompensierte Leberzirrhose mit Coma (Autopsie)
2	E.W.	63	m	68/96	pos.	↑	Ig-G Paraproteine	-	neg.	-	offene Lungentuberkulose, Hypergammaglobulinämie
3	K.E.	68	m	32/62	pos.	n	Ig-G Plasmozytom	neg.	neg.	neg.	idiopathische Paraproteinämie
4	W.M.	64	w	92/125	neg.	n	keine Paraproteine	pos.	pos.	pos.	Plasmozytom (PE aus Spontanfraktur)
5	A.E.	39	w	26/63	pos.	↑	Ig-G Paraproteine	neg.	neg.	neg.	Ig-G Plasmozytom
6	Sch. J.	5o	w	122/132	pos.	↑	-	pos.	pos.	-	Plasmozytom
7	T.P.	61	m	1o6/129	pos.	↑	Ig-G Plasmozytom	neg.	neg.	pos.	Ig-G Plasmozytom
8	M.J.	83	m	121/126	pos.	↑	Ig-M Paraproteine	-	neg.	-	M. Waldenström, Bronchopneumonie
9	L.W.	63	m	1o/27	neg.	↓	keine Paraproteine	senile Osteoporose			senile Osteoporose (PE 2. LWK)
1o	G.R.	22	m	83/123	neg.	n	keine Paraproteine	-	neg.	neg.	Phlegmone des rechten Oberschenkels
11	M.Th.	47	m	8o/1o5	neg.	↑	Ig-M Paraproteine	neg.	neg.	-	M. Waldenström
12	P.M.	75	w	19/41	pos.	↓	Ig-G Paraproteine	neg.	neg.	Aufhellungen zystoide	unbek. Oberbauchtumor, li

Fall lfd. Nr.	Initialen	Alter	Geschlecht	Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit	M-Gradient	Gesamteiweiß normal ↑ erhöht ↓ erniedr.	Immunelektrophoresebefund vereinbar mit	Röntgen-Osteolysen Schädel	Wirbelsäule	übriges Skelettsystem	Klinische Diagnose
13	F.S.	36	m	88/12o	neg.	↑	keine Paraproteine	-	neg.	neg.	Thrombose d. Vena Cava inf.
14	J.H.	31	m	72/1o9	pos.	↓	Ig-A Paraproteine Plasmozytom	neg.	pos.	pos.	Ig-A Plasmozytom (PE)
15	D.E.	66	w	97/113	neg.	↑	keine Paraproteine	-	neg.	-	Lebermetastasen von unbekanntem Primärtumor, chron. Hepatitis und Pyelonephritis
16	K.M.	62	w	16o/165	pos.	n	-	pos.	pos.	pos.	Plasmozytom
17	Sch.L.	61	w	9o/115	pos.	↑	Ig-G Plasmozytom	neg.	pos.	-	Ig-G Plasmozytom
18	L.H.	7o	m	128/146	pos.	n	Ig-G Plasmozytom	pos.	neg.	pos.	Ig-G Plasmozytom
19	P.H.	53	m	98/11o	neg.	↓	-	neg.	neg.	neg.	unklarer hochfieberhafter Infekt
2o	G.A.	71	w	45/85	neg.	n	keine Paraproteine	schwach pos.	neg.	-	Leberzirrhose, Herzinsuffizienz
21	G.W.	67	m	21/32	neg.	n	Ig-G Paraproteine Plasmozytom wahrscheinlich	neg.	-	-	Hepatopathie, Apoplex
22	M.W.	69	m	9o/127	pos.	↑	Ig-G Plasmozytom	pos.	pos.	pos.	Ig-G Plasmozytom
23	F.M.	67	w	18/3o	neg.	n	keine Paraproteine	-	neg.	neg.	Osteoporose
24	P.H.	61	m	17/38	pos.	n	Ig-A Paraproteine benigne	neg.	neg.	neg.	Diabetes mellitus, Hypertonie, Steatosis Hepatis, LWS-Syndrom

Fall lfd. Nr.	Initialen	Alter	Geschlecht	Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit	M-Gradient	Gesamteiweiß ↑ normal erhöht ↓ erniedr.	Immunelektrophoresebefund vereinbar mit	Röntgen-Osteolysen Schädel	Wirbelsäule	übriges Skelettsystem	Klinische Diagnose
25	V.E.	53	w	93/116	pos.	n	Ig-A Paraproteine Plasmozytom	neg.	neg.	neg.	Ig-A Plasmozytom, Cerebralsklerose, Pyeloneph. Schrumpfnieren
26	M.H.	64	m	36/71		n	Ig-G Paraproteine Diagnose unklar	neg.	neg.	neg.	Idiopath. Paraproteinämie, essentielle Hypertonie, Herzinsuffizienz
27	M.E.	65	m	1o8/111	pos.	n	Ig-G Paraproteinämie Plasmozytom	neg.	neg.	neg.	Ig-G Plasmozytom, Bronchopneumonie
28	G.M.	78	m	71/1o3	pos.	↓	Ig-G Plasmozytom	neg.	neg.	neg.	Ig-G Plasmozytom, cholostat. Cholangitis, art. Durchblutungsstörungen
29	A.M.	75	w	15o/154	pos.	n	Ig-G Paraproteine	neg.	neg.	neg.	Ig-G Plasmozytom, chron. Gastritis, Harnwegsinfekt
3o	B.W.	68	m	56/91	neg.	n	-	neg.	neg.	pos.	Plasmozytom
31	L.W.	71	m	76/118	pos.	n	Ig-A/L Plasmozytom	-	neg.	-	Ig-A/L Plasmozytom, Brachyarhythmia absoluta
32	D.M.	65	w	5/9	-	n	keine Paraproteine	-	-	pos.	Plasmozytom
33	K.E.	54	w	14o/16o	-	n	keine Paraproteine	-	Metastase	-	operiertes Uterus corpus Ca
34	Sch.J.	58	m	111/12o	neg.	n	keine Paraproteine	neg.	neg.	-	pyelonephrit. Schrumpfnieren, Urämie (Autopsie)

Tabelle II Klinische Befunde von 34 ausgewerteten Fällen

auf (Fall 32). Ein M-Gradient ließ sich bei 13 Plasmozytomen nachweisen. In zwei Fällen war ein M-Gradient nicht erkennbar, wovon in einem Fall immunelektrophoretisch keine Paraproteine nachweisbar waren und im anderen Fall kein Immunelektrophoreseergebnis vorlag. Bei einem Patienten fehlt das Elektropherogramm bei normaler Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und fehlenden Paraproteinen in der Immunelektrophorese. In keinem Fall wurde eine Bence Jones Proteinurie nachgewiesen.

Bei fünf Plasmozytomen lag ein erhöhtes, bei neun ein normales und bei zwei ein erniedrigtes Gesamteiweiß vor.

Bei zehn Plasmozytomen fanden sich röntgenologisch Osteolysen im Bereich der Wirbelsäule oder im übrigen Skelett; fünf davon wiesen die typischen Osteolysenherde am Schädel auf.

Von den 18 Nichtplasmozytomen lautet die Diagnose zweimal auf M. Waldenström, der jeweils mit einer Ig-M-Paraproteinämie einhergeht. (Fall 8, 11)

Bei sieben weiteren Paraproteinämieformen gehören zwei zur Gruppe der idiopathischen und fünf zu den fakultativen Paraproteinämien bei Tuberkulose, Hepatopathien und Tumoren. Bei der nachgewiesenen Paraproteinklasse handelt es sich bis auf eine Ig-A Paraproteinämie um Ig-G-Paraproteine. Bei den restlichen neun Erkrankungen ist in acht Fällen keine Paraproteinämie nachgewiesen worden. In einem Fall fehlt die Immunelektrophorese. (Fall 19)

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei den fakultativen und idiopathischen Paraproteinämien liegt nur in einem

Fall mit dem Einstundenwert über der 5o mm Grenze nach Westergreen. (Fall 2) Die übrigen Werte liegen deutlich darunter, sind aber pathologisch. Ein M-Gradient läßt sich in vier dieser Fälle nachweisen. Bei den idiopathischen Paraproteinämien fehlte das Pherogramm in einem Fall (Fall 26) und im Fall Nr. 3 wurde ein M-Gradient nachgewiesen. Das Gesamteiweiß lag in einem Fall über und in einem anderen Fall unter dem Normbereich. (Fall 2, 12) Die idiopathischen Paraproteinämien zeigten alle normale Werte für das Gesamtserumeiweiß. In den Röntgenbildern der Paraproteinämien zeigten sich bis auf einen Fall eines nicht weiter geklärten Oberbauchtumors (Fall 12) keine Osteolysen.

Die neun klinischen Fälle, die weder zu den Plasmozytomen noch zu den Paraproteinämien gehörten, verhielten sich unterschiedlich bezüglich ihrer Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeits-Werte. Lediglich drei lagen im ersten Stundenwert unter 5o mm n.W. (Fall 9, 2o, 23) Das Gesamteiweiß lag bei zwei Fällen oberhalb, (Fall 13, 15) bei zwei unterhalb des Normbereiches. (Fall 9, 19) Die übrigen Werte waren unauffällig. (Fall 1o, 2o, 23, 33, 34) Ein M-Gradient ließ sich in allen geprüften Fällen nicht ausmachen. Röntgenologisch zeigten sich bis auf den Fall eines operierten Corpuscarzinoms des Uterus keine Osteolyseherde. (Fall 33)

6. Ergebnisse

6.1. Die quantitative Auswertung eines Normalkollektivs

Die rein zytomorphologisch gestellten Diagnosen dieser 34 untersuchten Fälle stimmen nicht immer überein mit der klinisch erarbeiteten endgültigen Diagnose, die auch den früher erhobenen morphologischen Befund einschloß.

Um die quantitativen Plasmozytenbestimmungen der Sternalpunktate standardisieren zu können, wurden 25 Ausstriche ausgewertet, die von hämatologisch gesunden Personen stammten. Der Prozentsatz an Plasmazellen ergab für $\bar{x}$ = 1,59 %. Die Standardabweichung betrug 2S = $\pm$ 1,91 %. Der Normalbereich von o % bis 3,5 % lag damit im Bereich der Ergebnisse anderer Autoren, die bei vergleichbarer Auszählungsweise entweder 2 % - 4 % angeben (Brücher 1966) oder o % - 4 % mit einer Normzahl von 2 %. (Rohr 196o)

Die quantitative Erfassung der Plasmozyten erfordert eine sorgfältige Abgrenzung des diffusen Plasmozytoms zur reaktiven Plasmozytose. Die reaktive Plasmozytose ist zehnmal häufiger als das Myelom. Ihr Anteil am gesamten Untersuchungsgut von Sternalmarkausstrichen kann bis zu 24 % betragen. (Liu 1967)

Der Prozentsatz an Plasmazellen bei der reaktiven Plasmozytose wird in der Literatur mit 5,4 % bis 23,6 % (Fadem 195o), 5 % bis 2o % (Clark 1954/Stobbe 1955) oder 1o % bis 2o % (Liu 1967) angegeben. Die Majorität aller Fälle liegt unter der 1o %-Grenze. Die zusätzliche Berücksichtigung von qualitativen Veränderungen der Plasmozyten ist deshalb ein wertvolles Unterscheidungsmerkmal.

6.2. Die quantitative und qualitative Knochenmarkcharakteristik des Untersuchungsgutes

Neun der 16 Plasmozytomfälle (Tabelle III) lagen bei der Auszählung der Plasmozyten oberhalb der 15 %-Grenze. (Fall 4, 6, 7, 16, 17, 18, 22, 25, 31) Sechs bewegten sich zwischen 5 % und 11 % (Fall 5, 14, 27, 28, 29, 32) und ein Wert lag mit 3,9 % an der oberen Normgrenze. (Fall 3o)

Lfd. Nr.	Zellreichtum %	Zellgröße	Kernplasmarelation	Zellpolymorphie	Kernpolymorphie	Vakuolen	Vielkernigkeit	Eosin	Morphologische Diagnose
4	39,7	II	II	III	III	II	III	I	Plasmozytom
5	6,4	II	II	II	I	III	I	II	"
6	22,7	II	III	III	II	II	II	I	"
7	69,3	III	II	III	II	II	I	I	"
14	5,8	II	II	II	III	I	II	II	"
16	37,9	II	II	II	II	II	II	I	"
17	13o,1	I	I	I	I	II	I	I	"
18	23,3	II	II	II	II	I	II	I	"
22	3o,3	III	II	III	III	II	III	I	"
25	45,7	I	I	I	I	I	II	I	"
27	6,1	II	II	II	II	I	II	II	"
28	8,9	II	II	II	II	II	I	I	"
29	1o,5	II	II	II	II	II	II	I	"
3o	3,9	II	II	II	II	I	I	I	"
31	26,6	III	III	II	II	II	II	III	"
32	5,9	II	I	II	I	I	II	I	"

Tabelle III Klinisch und morphologisch gesicherte Plasmozytome

Lfd. Nr.	Zellreichtum %	Zellgröße	Kernplasmarelation	Zellpolymorphie	Kernpolymorphie	Vakuolen	Vielkernigkeit	Eosin	Morphologische Diagnose
1	5,3	II	II	III	II	I	I	I	Plasmozytom
8	5,6	II	II	II	I	I	I	II	"
12	4,3	II	II	II	II	I	II	I	"
2o	14,2	II	II	II	II	I	II	II	"
23	4,o	II	I	II	I	II	I	I	"
26	4,7	II	I	II	II	I	II	II	"
33	3,9	II	II	II	II	II	I	I	"

Tabelle IV Fälle mit den morphologischen Kriterien eines Plasmozytoms.
Diese Diagnose wurde klinisch nicht gesichert.

Lfd. Nr.	Zellreichtum %	Zellgröße	Kernplasmarelation	Zellpolymorphie	Kernpolymorphie	Vakuolen	Vielkernigkeit	Eosin	Morphologische Diagnose
2	2,9	I	II	II	I	I	I	I	-
3	8,1	I	I	I	I	I	I	I	-
9	3,7	I	I	I	I	I	I	I	-
1o	2,4	II	II	II	II	I	II	I	-
11	1,6	I	I	II	I	I	I	I	-
13	2,7	II	III	III	II	II	II	I	-
15	12,5	I	I	II	III	I	I	I	-
19	2,7	II	I	II	I	I	II	I	-
21	o,6	I	I	I	I	I	I	I	-
24	o,2	II	I	I	I	II	I	I	-
34	1,6	II	I	I	I	I	I	I	-

Tabelle V Fälle ohne klinischen und morphologischen Anhalt für ein Plasmozytom

Die beiden Plasmozytome ohne Paraproteinnachweis zeigten 39,7 % (Fall 4) und 5,9 % Plasmazellen (Fall 32).

Die Plasmozytomfälle ohne vorliegende Immunelektrophorese ergaben Werte von 22,7 % (Fall 6), 37,9 % (Fall 16) und 3,9 % (Fall 3o).

Ein M. Waldenström (Fall 8) lag mit 5,6 % oberhalb der Normgrenze, während der zweite Fall (Nr. 11) unauffällig war.

Die beiden idiopathischen Paraproteinämien zeigten Prozentwerte von 8,1 (Fall 3) und 4,7 (Fall 26). Sie blieben unter der 1o %-Grenze.

Die fünf fakultativen Paraproteinämien erbrachten dreimal Normwerte (Fall 2, 21, 24) und zwei erhöhte Prozentzahlen, die aber die 6 %-Marke nicht überschritten. (Fall 1, 12)

Die acht Nichtplasmozytome, die ohne Paraproteinnachweis blieben, zeigten zwei Werte zwischen 1o % und 15 % (Fall 15, 2o) und drei Werte zwischen 3,5 % und 4 % (Fall 9, 23, 33). Die übrigen Fälle einschließlich des Falles ohne vorliegende Immunelektrophorese (Fall 19) lagen im Normbereich (Fall 1o, 13, 34).

Die Diagnose eines diffusen Plasmozytoms ist demnach in dieser Zählmethode sehr wahrscheinlich bei mehr als 15 % Plasmazellen. Die Differentialdiagnose zur reaktiven Plasmozytose im Bereich von 3,5 % bis 15 % ist rein quantitativ schwierig. Es zeigte sich, daß die reaktiven Plasmozytosen, die mit einer Paraproteinämie einhergingen, die 1o %-Grenze

nicht überschritten. Die reaktiven Plasmozytosen ohne Paraproteinämie erreichten jedoch Werte bis zu 15 %. Plasmozytome ohne Paraproteinämie zeigten in nur einem Fall eine starke quantitative Steigerung. Im anderen Fall bewegte sich der Prozentsatz mit 5,9 nur knapp oberhalb der Normgrenze.

Eine genaue quantitative Plasmozytenbestimmung bei einem Plasmozytomverdacht ist deshalb dringend erforderlich. Eine Schätzung des Gehaltes im Bereich von 15 % bis 2o % oder 3o % ist sehr ungenau. Werte von mehr als 2o % machen die Plasmozytomdiagnose hochwahrscheinlich.

Die quantitative Begutachtung der Ausstriche war bei den 34 untersuchten Fällen nicht alleine ausschlaggebend für die Diagnose. Die Veränderung qualitativer Zellmerkmale spielte eine gleichwertige Rolle. Ein normaler Gehalt an Plasmozyten schloß die Plasmozytomdiagnose aus. Zytomorphologisch wurde 23 mal die Diagnose diffuses Plasmozytom gestellt. In sieben Fällen wurde eine falsch positive Diagnose gestellt. (Tabelle IV) Die 16 klinisch diagnostizierten Plasmozytome erwiesen sich auch morphologisch als Myelome.

Ein Zellgehalt von mehr als 2o % Plasmazellen zusammen mit einer Veränderung der Zellmorphe in mindestens drei Eigenschaften auf Stufe II war beweisend für ein Plasmozytom (Fall 4, 6, 7, 16, 18, 22, 31). In zwei Fällen lag eine Erhöhung über 2o % vor, aber nur eine Eigenschaft war verändert. Im ersten Fall (Nr. 17) lag eine exzessive Zellvermehrung von 13o,1 % vor bei fast normalem zytologischen Bild. Es wurde lediglich eine stärkere Vakuolisierung des Zytoplasmas der Plasmozyten beobachtet. Der zweite Fall (Nr. 25) zeigte bei einem Prozentsatz von 45,7 ein vermehrtes Auftreten vielkerniger Plasmozyten. Beide Fälle wurden

wegen ihrer hohen Zellzahl als Plasmozytome eingestuft, trotz der relativ geringen morphologischen Auffälligkeiten.

Bei einem Plasmozytengehalt von mehr als 3,5 % bis 2o % galt die Diagnose diffuses Plasmozytom in den Fällen als sehr sicher, die mehr als drei auffällige Zellcharakteristika aufwiesen oder bei denen die Stufe III bei einer der drei auffälligen Zellcharakteristika vorlag. Folgende Plasmozytomfälle erfüllten diese morphologischen Forderungen: Fall 5, 14, 27, 28, 29, 3o, 32.

Der Fall Nr. 32 war der einzige, bei dem nur drei veränderte Zellcharakteristika vorlagen.

Diese morphologischen Kriterien, die für ein diffuses Plasmozytom sprechen, zeigten auch einige Fälle, die klinisch nicht als Plasmozytome diagnostiziert wurden. Es waren die Fälle Nr. 1, 8, 12, 26, 2o, 23, 33. In diesen sieben Fällen wurde morphologisch eine falsch positive Aussage gemacht bezüglich der Diagnose diffuses Plasmozytom. Diese Fälle zeigen, daß weder qualitativ noch quantitativ eine absolut verläßliche Unterscheidung zwischen reaktiven und malignen Plasmozytosen möglich ist.

Alle diese Fälle bis auf Fall Nr. 23 hatten erhöhte Plasmozytenzahlen und auffällige Plasmozyten, die in vier Eigenschaften von der Norm abwichen. Im Fall Nr. 23 wichen sie lediglich in drei Eigenschaften von der Norm ab. Bei drei der Fälle lag eine Paraproteinämie vor. (Fall 1, 12, 26) Im Fall 8, einem M. Waldenström, mußte rein morphologisch die Diagnose Plasmozytom gestellt werden. Es wurden aber in diesem Präparat zusätzlich vermehrt lymphoide Zellen gefunden, wie sie für einen M. Waldenström charakteristisch sind.

Starke morphologische Auffälligkeiten ohne Anstieg der Zellzahl wurden nicht als Plasmozytome qualifiziert (Fall 1o, 13). In diesen beiden Fällen konnte aber der Verdacht auf eine neoplastische Veränderung der Plasmozyten nicht ausgeschlossen werden. Kontrolluntersuchungen sind in derartigen Fällen ebenso erforderlich wie im Fall 15, der zwar nur zwei Zellcharakteristika vom Schweregrad II bzw. III aufwies bei einer Prozentzahl von 12,5.

Die Präparate der Fälle 4 und 22, beide auch klinisch eindeutige Plasmozytome, zeigten Kernverklumpungen, die für Mitosestörungen sprechen. Flammenzellen im Sinne von Undritz wurden nur bei einem Ig-A Plasmozytom gefunden. (Fall 31)

7. Diskussion

7.1. Morphologie und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die Aussagekraft der beschleunigten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zur Plasmozytomdiagnose ist gering. Das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit wird nicht nur durch die von Plasmozyten sezernierten Immunglobuline bestimmt, sondern auch von anderen gleichzeitig bestehenden Grund- oder Begleiterkrankungen. (Kindler 1973) So liegt hier ein erhöhter Einstundenwert über 5o mm n.W. (Begemann 1969) auch bei anderen Leiden vor, die weder als Plasmozytom diagnostiziert werden können, noch begleitende Paraproteinämien aufweisen. In dieser Arbeit sind es allein sechs Fälle (1o, 13, 15, 19, 33, 34). Bis auf den Fall 33 konnte bei allen ein Plasmozytom zytomorphologisch ausgeschlossen werden.

Bei den Plasmozytomfällen bleibt der Einstundenwert zweimal deutlich unter 5o mm n.W.. Die Morphologie beweist hier die

Diagnose selbst bei normaler Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Fall 32). Bei den idiopathischen und fakultativen Paraproteinämien fand sich nur ein Fall mit einem Einstundenwert über 5o mm n. W.. Es handelt sich morphologisch nicht um ein Plasmozytom. In den Fällen 1, 26, 12 werden die Sternalmarkbefunde fälschlicherweise als Plasmozytome erkannt. Die Berücksichtigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die unter 5o mm n. W. lag, hat in diesen Fällen die morphologische Diagnose nicht beeinflußt.

Aufgrund der Morphologie der Plasmozyten wurde ein M. Waldenström (Fall 8) mit zu den Plasmozytomen gerechnet. Das Verhalten der lymphozytären Anteile im Markausstrich revidierte die Diagnose jedoch. Es zeigten sich viele atypische lymphozytoide Elemente, darunter vermehrt solche mit nierenförmigen Kernen. Eine beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit von mehr als 5o mm n.W. kann nur als Hinweis verstanden werden, bei der Abklärung der vielen möglichen Ursachen auch ein Plasmozytom auszuschließen. Die Morphologie ist hier in der Diagnostik überlegen.

7.2. Morphologie und Röntgenbefunde

Osteolyseherde im Röntgenbild werden als Nachweis für ein diffuses Plasmozytom gefordert. Es lassen sich jedoch in 5 % aller Plasmozytomfälle keine Herde finden trotz der profusen Wucherung der Plasmozyten. Selbst wenn das gesamte Skelettsystem geröntgt wird. (Snapper 1971) Werden Osteolyseherde gefunden, so lassen sie sich nicht immer einwandfrei einem Grundleiden zuordnen. Maligne Prozesse anderer Genese können durch ihre Metastasenabsiedlung in die Knochen plasmozytomähnliche Bilder zeigen.

Röntgenologische Hinweise auf ein Plasmozytom sind umso eher zu erwarten je länger das Krankheitsgeschehen besteht. Frühdiagnosen sind schwierig, da beginnende Veränderungen in der Wirbelsäule von einer senilen Osteoporose kaum abzugrenzen sind und Veränderungen am Schädel, die typisch wären, seltener auftreten. (Heiser 1952)

Von den 16 Plasmotytomfällen weisen nur 1o eine Knochenbeteiligung auf. (Fall 4, 6, 7, 14, 16, 17, 18, 22, 3o, 32) Eine starke und vielfältige Skelettbeteiligung wiesen vier Fälle auf. (4, 6, 16, 22) Die sechs Fälle ohne Knochenveränderungen wurden morphologisch sicher als Plasmozytome erkannt. Plasmozytome ohne Paraproteinämie scheinen bei größerer Skelettbeteiligung stärkere Zerstörung aufzuweisen. (Fall 4, 32) Dies wird von anderen Autoren bestätigt. Es wird eine Sekretionshemmung dieser wuchernden Myelomzellen angenommen. (Löffler 1967, Gach 1971, Arend 1974)

Als Nichtplasmozytome schloß die Zytomorphologie den Fall 9 und Fall 33, eine senile Osteoporose und eine Metastase bei einem operierten Uteruscorpuskarzinom sicher aus. Die Histologie erwies sich der Röntgendiagnostik als überlegen, da alle 16 Plasmozytome wohl histologische, nicht aber in allen Fällen röntgenologische Veränderungen aufwiesen.

Bei einer positiven diagnostischen Aussage beider Untersuchungsmethoden gilt die Diagnose diffuses Plasmozytom als sicher. (Fall 4, 6, 7, 14, 16, 17, 18, 22, 3o, 32) Die morphologisch fälschlicherweise diagnostizierten Plasmozytome zeigten röntgenologisch keine spezifischen Veränderungen.

7.3. Morphologie und Eiweißbefunde

Das Gesamteiweiß ist in fünf Fällen erhöht bei den Plasmozytomträgern; in zwei Fällen vermindert. Die Morphologie diagnostizierte auch die Fälle mit normalem und erniedrigtem Gesamteiweiß als Plasmozytom. Die Wahrscheinlichkeit, ein erhöhtes Gesamteiweiß bei obligaten Paraproteinämien zu finden, ist groß, jedoch nicht für ein Plasmozytom beweisend. Eine Erhöhung kann auch bei fakultativen Paraproteinämien und anderen Grunderkrankungen vorliegen. In solchen Fällen (2, 13, 15) schloß die Zytomorphologie die Plasmozytomdiagnose sicher aus. Ein Plasmozytom ist bei einer Erhöhung des Gesamteiweißes differential-diagnostisch mit in Betracht zu ziehen und wird aber durch normale oder erniedrigte Werte nicht ausgeschlossen.

Der M-Gradient in der Papierelektrophorese, meistens im Gamma- oder Beta-Bereich laufend, ist nicht beweisend für eine obligate Paraproteinämie. (Isobe 1971) Er war positiv bei 12 Plasmozytomen, die auch mit einer Paraproteinämie einhergingen. Bei zwei Plasmozytomen mit positivem M-Gradient lag kein Immunelektrophoresebefund vor. (Fall 6, 16) Zwei weisen keinen M-Gradienten auf. (Fall 4, 3o) Im Fall 3o wurde keine Immunelektrophorese durchgeführt. Der Fall 4 geht ohne Paraproteinämie einher. Bei dem Fall 32, einem Plasmozytom, liegt kein Pherogramm vor und keine nachzuweisende Paraproteinämie.

Zytomorphologisch wurden alle Plasmozytome eindeutig bestimmt. Bei den übrigen Paraproteinämieformen, die mit einem M-Gradienten einhergingen, wurden vom Sternalbefund her die Fälle 1 und 12 fälschlicherweise als Plasmozytome

eingestuft, ebenso der Fall 26, bei dem jedoch kein Pherogramm vorlag.

Der Fall 33, - Paraproteine wurden ausgeschlossen, über das Vorliegen eines M-Gradienten kann wegen fehlender Unterlagen keine Aussage gemacht werden - wird gleichfalls fälschlicherweise als Plasmozytom eingestuft nach dem morphologischen Befund.

Ein nachgewiesener M-Gradient spricht für das Vorliegen einer Paraproteinämie, schließt sie jedoch bei Fehlen nicht aus. (Fall 11) Für die Diagnose eines Myeloms kann er jedoch nicht beweisend sein. Der M-Gradient kommt auch bei allen anderen Paraproteinämieformen vor und ist häufiger nachzuweisen als das diffuse Plasmozytom. (Isobe 1971)

Unabhängig vom Nachweis des M-Gradienten ist die Aussagekraft der Knochenmarksuntersuchung dennoch weit höher zu bewerten für die Plasmozytomdiagnose.

Die Immunelektrophorese hat einen hohen Aussagewert für die Diagnose des Plasmozytoms, wenn eine Paraproteinämie vorliegt. Von 16 Plasmozytomen werden neun sicher als solche diagnostiziert.

In zwei Fällen wird keine Aussage gemacht bezüglich der Dignität der nachgewiesenen Paraproteine. (Fall 5, 29) Zwei weitere Plasmozytome gehen ohne Paraproteinämie einher. (Fall 4, 32) Bei drei Plasmozytomen ist keine Immunelektrophorese durchgeführt worden. (Fall 6, 16, 3o) In allen Fällen wird morphologisch die Plasmozytomdiagnose gestellt,

wobei der Röntgenbefund in fünf Fällen mit dieser Diagnose übereinstimmt. (Fall 4, 6, 16, 3o, 32) In den Fällen 5 und 29 führte nur die Zytomorphologie zur richtigen Diagnose.

Bei den nachgewiesenen Paraproteinämien werden zwei fälschlicherweise immunelektrophoretisch als Plasmozytome diagnostiziert. (Fall 3, 21) Morphologisch und röntgenologisch konnten diese Diagnosen nicht bestätigt werden.

Bei vier Fällen mit begleitender Paraproteinämie wird keine diagnostische Aussage gemacht. (Fall 1, 2, 12, 26)

Die Fälle 1, 12 und 26 werden zytomorphologisch als Plasmozytome fehlgedeutet. Im Fall 1 fehlen Röntgenbefunde und im Fall 12 werden zystoide Aufhellungen im Skelett beschrieben. Der Fall 26 ist röntgenologisch unauffällig. Fall 2 ist röntgenologisch und histologisch unauffällig. Die Sicherheit der Aussage der Immunelektrophorese nimmt zu, wenn die Paraproteine auch quantitativ erfaßt werden und eine wiederholte Untersuchung stattfindet nach einer gewissen Zeit, um einen Anstieg der Paraproteinmenge festzuhalten. Werte über 2,o g % oder ansteigende Werte um mehr als o,5 g % nach 1o Monaten sprechen für eine obligate Paraproteinämie, sind aber nicht beweisend. Werte, die darunter liegen, schließen ein Plasmozytom jedoch nicht sicher aus. (Kindler 1973) Bei Plasmozytomen ohne Paraproteinämie stehen der Histologiebefund und die Röntgenuntersuchung im Vordergrund der Diagnostik. Diese Plasmozytome machen jedoch nur 1 % der Fälle aus. (Hurez 197o) Fälle, in denen die Immunelektrophorese alleine für ein Plasmozytom spricht, ohne entsprechenden zytomorphologischen oder röntgenologischen Befund, er-

fordern nach einer gewissen Zeit zum Ausschluß eines beginnenden diffusen Plasmozytoms eine erneute Sternalpunktion.

Fälle, mit oder ohne Paraproteinämie, die vom qualitativen und quantitativen morphologischen Befund für ein diffuses Plasmozytom sprechen, sollten gleichfalls in klinischer Kontrolle bleiben, bis das Myelom mit Sicherheit ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden kann. Die Schwierigkeit der zytomorphologischen Diagnostik besteht bei einem Plasmozytengehalt unter 2o % darin, daß qualitative Auffälligkeiten wie Myelomzellen, Kernatypien und andere pathologische Zellcharakteristika durchaus auch bei reaktiven Plasmozytosen vorkommen können. Sie sind nicht für das Plasmozytom pathognomonisch. Ebenso können gesicherte Plasmozytome, die meist allerdings Zellzahlen über 2o % aufweisen, ein völlig unauffälliges Zellbild der Plasmazellen bieten. (Hällen 1966) In dieser Arbeit fielen fälschlicherweise sieben Fälle unter die Diagnose Plasmozytom, weil die qualitativen Zellveränderungen als pathognomonisch angesehen wurden.

Diesen zytomorphologischen Fehldiagnosen stehen zehn immunelektrophoretisch nicht oder fälschlicherweise erkannte Plasmozytome gegenüber. Zytologie und Immunelektrophorese haben beide nicht in den gleichen Fällen versagt und können sich demnach in der Diagnostik ergänzen. Beide Untersuchungen sind in etwa diagnostisch gleichwertig. Zusammen mit den Röntgenbefunden sind sie von hoher Effizienz. Kontrollen bei ungewissen Untersuchungsergebnissen sind sowohl für die Knochenmarkpunktion als auch für die Immunelektrophorese angezeigt.

8. Zusammenfassung

Bei einem unausgewählten Krankengut der I. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf und Einsendungen der umliegenden Krankenhäuser sowie anderer Kliniken der Universität Düsseldorf wurden in 59 Sternalpunktaten die Plasmozyten zytomorphologisch quantitativ und qualitativ erfaßt und beschrieben, ohne vorherige Kenntnis der klinischen Diagnose. Die rein histologisch erstellte Diagnose wurde in 34 auswertbaren Fällen mit der endgültigen klinischen Diagnose verglichen. Dabei wurde in 16 Fällen ein diffuses Plasmozytom festgestellt. In fünf Plasmozytomfällen bestand eine Übereinstimmung der Zytomorphologie mit der Aussage der Röntgenologie und der Immunelektrophorese. Bei neun Plasmozytomen bestand eine Übereinstimmung in nur zwei diagnostischen Kriterien, zwei Fälle wurden nur zytomorphologisch erkannt. Darüber hinaus kam es bei den 18 Nichtplasmozytomen durch die Knochenmarkuntersuchung zu sieben falsch-positiven Ergebnissen. Bei der Immunelektrophorese waren es zwei Fälle.

Zwei sichere Plasmozytome gingen ohne eine begleitende Paraproteinämie einher.

9. Schlußfolgerung

Die Zytomorphologie ist der Immunelektrophorese und der Röntgenbefundung in der Diagnose des diffusen Plasmozytoms nicht überlegen. Sie ist gleichwertig in ihrer Aussagekraft und in ihren Fehlermöglichkeiten. Die Diagnose des diffusen Plasmozytoms sollte sich nie nur auf einen dieser Befunde begründen.

1o. Literaturverzeichnis

Arend, W.P., J.W. Adamson — Nonsecretory myeloma: Immunofluorescent demonstration of paraprotein within bone marrow plasma cells. Cancer 33:721-8 (1974)

Axelsson, U., R. Bachmann, J. Hällen — Frequency of pathological proteins (M-components) in 6.995 sera from an adult population. Acta med. scand. 179:235 (1966)

Axelsson, U., J. Hällen — Review of 54 subjects with monoclonal gammopathy. Brit. J. Haemat. 15:417 (1968)

Begemann, H., H.-G. Harwerth — Praktische Hämatologie. Stuttgart 1969

Brücher, H. — Myelomprobleme. Dtsch. med. Wschr. 91:1629 (1966)

Canale, D.D., R.D. Collins — Use of bone marrow particle sections in the diagnosis of multiple myeloma. Am. J. Clin. Pathol. 61:382-92 (1974)

Clark, H., E.E. Muirhead — Plasmocytosis of bone marrow. Arch. Intern. Med. 94:425-432 (1954)

Dammacco, F., J.G. Waldenström — Bence Jones proteinemia in benign monoclonal gammopathies. Acta med. scand. 184:4o3 (1968)

Drewinko, B. — Macrophages, lymphocytes and plasma cells: a unifying hypothesis. J. Reticuloendothel. Soc. 14:79-99 (1973)

Fadem, R.S., J.E. McBirnie — Plasmocytosis in diseases other than primary plasmacytic diseases. Blood 5:191-2oo (195o)

Forssmann, O., G. Nilsson — A case of myeloma with flaming plasma cells but no significant M-compound in serum or urine. Acta med. scand. 181:33 (1967)

Fresen, O., U. Kindler — Metabolische Äußerungen und Zytomorphologie des multiplen Plasmozytoms. Dtsch. med. Wschr. 91:1964-68 (1966)

Gach, J., L. Simar, J. Salmon — Multiple myeloma without M-type proteinemia. Amer. J. Med. 5o:835 (1971)

Gessner, G. — Plasmozytomfragen an Hand einer Häufigkeitsstatistik. Zschr. Krebsforsch. 63:1-17(1959)

Güthert, H., W. Wockel, W. Jänisch — Zur Häufigkeit des Plasmocytoms und seiner Ausbreitung im Skelettsystem. Ergebnisse autoptischer Untersuchungen. Münch. med. Wschr. 1o3:1561 (1961)

Hällen, J. — Discrete gammaglobulin (M-)components in serum: Clinical study of 15o subjects without myelomatosis. Acta Med. Scand. 18o suppl. 462:1-96 (1966)

Heiser, S., J.J. Schwartzman — Variations in the roentgen appearance of the skeletal system in myeloma. Radiology 58:178-191 (1952)

Hurez, D., J.-L. Preud'Homme, M. Seligmann — Intracellular "monoclonal" immunoglobulin in non-secretory human myeloma. J. Immun. 1o4:263-4 (197o)

Isobe, T., E.F. Osserman — Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: a study of 8o6 cases. An. NY. Acad. Sci. 19o:5o7-18 (1971)

Kindler, U. — Fakultative monoklonale Gammopathien (Paraproteinämie). Med. Welt 23:1816 (1972)

Kindler, U. — Paraproteinämien. Differenzierung unter besonderer Berücksichtigung diselektrophoretischer Befunde. Stuttgart, Thieme (1973)

Kubota, C., S.O. Schwartz, F.W. Putnam — Multiple myeloma: Correlation of the clinical, the marrow and electrophoretic findings Acta haemat. (Basel) 16:1o5 (1956)

Liu, Ch., M.B. Dahlke — Bone marrow findings of reactive plasmocytosis Am. J. Clin. Pathol. 48:546-551 (1967)

Löffler, H., A. Knopp, H.-J. Krecke — Plasmozytome ohne Paraprotein Dtsch. med. Wschr. 92:334-338 (1967)

Märki, H.H., F. Wuhrmann — Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie Klin. Wschr. 43:85 (1965)

Michot, F. — Beitrag zum Problem des Plasmozytoms ohne Paraproteine Dtsch. med. Wschr. 93:2o72-5 (1968)

Morell, A. — Immunfluoreszenzoptische Untersuchungen zur Unterscheidung monoklonaler und polyklonaler Vermehrung Immunglobulin produzierender Zellen im Knochenmark Schweiz. Med. Wo chenschr. 1o4(39): 1395-6 (1974)

Nordenson, N.G. — Myelomatosis: A clinical review of 31o cases Acta Med. Scand. (Suppl.)445:178-86 (1966)

Osserman, E.F., K. Takatsuki — Considerations regarding the pathogenesis of the plasmacytic dyscrasias Scandinav. J. Haemat. 4 (Suppl.):28 (1964)

Riva, G. — Das Serumeiweißbild Bern 1957, S. 295

Riva, G. — Idiopathische und Begleitparaproteinämien Helv. med. Acta 31:285 (1964)

Rohr, K. — Das menschliche Knochenmark Stuttgart, Thieme (196o)

Schmuziger, P., R. Flury — Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beim multiplen Myelom Schweiz. med. Wschr.:1o85 (1962)

Snapper, J., A. Kahn — Myelomatosis: Fundamentals and clinical Features Baltimore, University, pp 1o-25, 67-81 Park Press (1971)

Stobbe, H. — Zur Symptomatik und Zytologie des Plasmozytoms 2. ges. inn. Med. 1o:1o85 (1955)

Taylor, C.R., J. Burns — The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin-containing cells in formalin-fixed, paraffin-embeded tissues using peroxidaselabelled antibody J. clin. Pathol. 27:14-2o (1974)

Undritz, E. — Sandoz Atlas of Haematology Basle, Sandoz Ltd. (1972)

Waldenström, J. — Monoclonal and polyclonal gammopathies and the biological system of gammaglobulins Progr. Allerg. 6:32o (1962)

Waldenström, J. — The occurence of benign, essential monoclonal (M-type), non macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis Acta med. scand. 176:345 (1964)

Weicker, H., H. Brücher, K. Huhnstock, J. Meiser, H. Plügge — Paraproteinosen. Klinische, biochemische und morphologische Verlaufsuntersuchungen Dtsch. Arch. klin. Med. 211:14 (1965)

Wetter, O. — Paraproteins as the product of clonal immune proliferation - a contribution to the immunology and oncology of monoclonal proteins (author's transl.) Klin. Wochenschr. 51:889-99 (1973)

Wintrobe, M.M. — Clinical Hematology Philadelphia, Lea und Febiger (1974)

Zimmermann, S., R. Rogos — Zur Diagnostik des Plasmozytoms Zschr. inn. Med. 24(13):385-9o (1969)

Herrn Professor Dr. med. W. Pöttgen

danke ich für die Überlassung des Themas

und für die Übernahme des Referates

L e b e n s l a u f

Am 26.8.1945 wurde ich als erstes Kind des Maschinenbauingenieurs Wilhelm Junker und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Landgraf, in Burgellern/Bamberg, geboren.

1952 wurde ich in die Albert-Schweitzer-Schule in Geldern eingeschult. Ostern 1956 bis Februar 1965 besuchte ich das Neusprachliche Mädchengymnasium des Kreises Geldern in Geldern, das ich mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Zum Sommersemester 1965 erfolgte die Immatrikulation für das Fach Humanmedizin an der Universität Köln. Im Sommersemester 1967 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Im gleichen Jahr heiratete ich den Medizinstudenten Gero Feltens. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich an die Universität Düsseldorf, wo ich am 19.12.197o die ärztliche Prüfung bestand. Am 4.4.1972 wurde mir nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit am St. Bernhard Hospital in Kamp Lintfort die Approbation als Arzt erteilt. Vom 1.3. bis zum 22.8.1972 war ich als Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des St. Bernhard Hospitals tätig. Seither bin ich aus familiären Gründen (zwei Kinder -1967/1972) nicht mehr berufstätig.